

細菌性肺炎に対する Cefdinir と Cefaclor の薬効比較試験成績

原 耕平¹⁾²⁾・廣田正毅・河野 茂・道津安正
 笹山一夫・安岡 彰・山田 洋・前崎繁文
 浅井貞宏・賀来満夫・増本英男・林 敏明
 福島喜代康・須山尚史・崎戸 修
 長崎大学医学部第二内科*および協力施設

川上義和・山口悦郎・岡崎 望
 山本宏司・常田育宏
 北海道大学医学部第一内科および協力施設

齋藤 玲・富澤磨須美・中山一朗
 北海道大学医療技術短期大学部および協力施設

武部和夫・田村豊一・今村憲市
 弘前大学医学部第三内科および協力施設

田村昌士・小西一樹・毛利 孝・小原一雄
 守 義明・伊藤隆司・小林 仁
 岩手医科大学第三内科および協力施設

吉田 司・武内健一・伊藤利治・金山広海
 岩手県立中央病院呼吸器科

今野 淳・大泉耕太郎²⁾・渡辺 彰
 青沼清一・中井祐之・齋藤純一
 佐藤和男・佐山恒夫・金谷 透・長井弘策
 東北大学抗酸菌病研究所内科および協力施設

林 泉
 いわき市立総合警城共立病院呼吸器科

勝 正孝・浅野浩一郎
 国立霞ヶ浦病院内科

可部順三郎・工藤宏一郎
 国立病院医療センター呼吸器科

清水喜八郎・片平潤一
 東京女子医科大学内科

酒井 紀・嶋田甚五郎²⁾・柴 孝也・齋藤 篤
 東京慈恵会医科大学第二内科および協力施設

島田 馨・深谷一太・佐野靖之・宮本康文
 東京大学医科学研究所感染免疫内科および協力施設

小林宏行²⁾・押谷 浩・武田博明
 杏林大学医学部第一内科

松本文夫・桜井 馨・北條敏夫
 神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

入交昭一郎・小花光夫
川崎市立川崎病院内科

小田切繁樹・鈴木周雄・室橋光宇
吉岡照晃・小山 泉・小倉高志
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

菊池典雄・川島辰男
千葉市立海浜病院内科

関根 理²⁾・青木信樹
信楽園病院内科

荒川正昭・和田光一・高頭正長・星野重幸
新潟大学医学部第二内科および協力施設

武内俊彦・加藤政仁・林 嘉光
花木英和・伊藤 剛・菅 栄
名古屋市立大学医学部第一内科および協力施設

三木文雄²⁾
多根病院内科

成田亘啓・澤木政好・三笠桂一
奈良県立医科大学第二内科

副島林造²⁾・沖本二郎・中川義久・築山邦規
川崎医科大学呼吸器内科

松島敏春²⁾・川西正泰
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

澤江義郎・向野賢治・田北 淳
山根章敬・福間道雄
九州大学医学部第一内科および協力施設

松本慶蔵・田中宏史・永武 毅
長崎大学熱帯医学研究所内科および協力施設

那須 勝・山崎 透・後藤 純
重野秀明・田代隆良
大分医科大学第二内科

斎藤 厚・伊良部勇栄
琉球大学医学部第一内科

佐久間 昭³⁾
東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学部門

山口恵三・菅原和行・松田淳一
餅田親子・林 智恵子・右田雄二
長崎大学医学部附属病院検査部細菌室⁴⁾

1) 執筆者, 2) 小委員会委員
3) コントローラー, 4) 集中細菌検査機関

細菌性肺炎に対する新しい経口用セフェム系抗生剤 Cefdinir (CFDN) の有効性、安全性および有用性を検討する目的で、ceftaclor (CCL) を対照薬とする多施設二重盲検群間比較試験を実施した。CFDN の投与量は 1 回 100mg 1 日 3 回、CCL は 1 回 500mg 1 日 3 回を、原則として 14 日間経口投与し、以下の結果を得た。

1) 小委員会による臨床効果は、CFDN 群 72 例中 88.9%、CCL 群 69 例中 89.9% の有効率で、両群間に有意な差は認められなかった。

2) 細菌学的効果は、CFDN 群 86.7%、CCL 群 88.9% で、両群間に有意差はみられなかった。

3) 肺炎に基づく症状・所見および検査成績の改善度についても、両群間に有意差は認められなかった。

4) 副作用の発現率は、CFDN 群 4.9%、CCL 群 3.1%、また臨床検査値異常変動の発現率は CFDN 群 20.2%、CCL 群 29.5% であり、いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

5) 有用性は、CFDN 群で 83.8%、CCL 群 89.6% の有用率で、両群間に有意差は認められなかった。

以上より、CFDN 1 日 300mg (1 回 100mg 1 日 3 回) の投与は、CCL 1 日 1500mg (1 回 500mg 1 日 3 回) 投与と同等で、ほぼ臨床的に有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : Cefdinir, 細菌性肺炎, 二重盲検比較試験, 臨床的検討

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された新しい経口用セフェム系抗生剤で、7-アミノセファロスポラン酸の 3 位にビニル基、7 位にアミノチアゾリル基とヒドロキシミノ基を有しており、その構造式を Fig. 1 に示す。CFDN は最近の経口用セフェム系抗生剤である cefixime や ceftoram pivoxil などと同様に β -lactamase に安定で、グラム陽性菌、陰性菌に広範な抗菌スペクトラムを有し、特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* など、さらに *Enterococcus faecalis* をも含めグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示す¹⁾。

本剤のヒトでの血漿中濃度は空腹時経口投与後約 4 時間で最高濃度に達し、50mg, 100mg, 200mg 各 1 回投与で各々平均 0.63, 1.10, 1.59 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、半減期は 1.59~1.78 時間であった。また、尿中排泄においては投与後 10~12 時間尿でも 4.90~10.82 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が認められ、24 時間までの平均尿中回収率は約 26~33% であった²⁾。

これまで多くの基礎的・臨床的検討が実施され、上記の基礎的検討も含め第 36 回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて報告された³⁾。その際の肺炎例に対する臨床効果は、1 日 300mg 投与で 81.0% (51/63) 1 日 600mg 投与で 83.3% (30/36) とすぐれた有効率であった。副作用は 1,474 例中 45 例、3.1% の発現率で、その主なものは下痢、軟便などの消化器症状で重篤なものは認められなかった。臨床検査値については、従来のセフェム剤と同様に好酸球増多や GOT, GPT の上昇が主なものであり、安全性の面でもとくに留意すべき所見は認められなかった²⁾。

一方、本剤の呼吸器感染症に対する臨床用量を検討する目的で細菌性肺炎を対象に、CFDN 1 日 300mg および 1 日 600

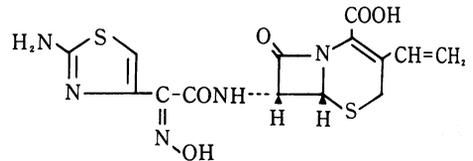


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

mg 投与時の有効性および安全性を二重盲検法により比較したところ、2 用量間で安全性に差を認めず、また 1 日 300mg の投与でも高い有効率が認められた³⁾。一般臨床試験および臨床用量検討試験における成績から、細菌性肺炎に対しては本剤 1 日 300mg の投与で十分な有用性が得られるものと考えられた。

今回、本剤の 1 日 300mg の細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、既に評価が確立されている ceftaclor (CCL) を対照薬として、多施設二重盲検群間比較法により検討したので、その成績を報告する。

I. 試験方法

1. 対象

本試験は Table 1 に示した 46 施設において 1988 年 10 月より 1989 年 4 月までの間に受診した中等症以下の細菌性肺炎で、胸部レ線所見、発熱、咳嗽、膿性痰、白血球増多、赤沈値亢進、CRP 陽性などから明らかに感染症状が存在する症例を対象とした。年齢は、15 歳以上の成人で、入院患者としたが、確実に経過を観察できる場合は外来患者も可とした。なお、広義の意味での重症感染症で経口剤による治療の対象とならないもの、セフェム系

Table 1. Collaborating institutes

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University
Department of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Kohnan Hospital
Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital
Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital
Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital
Imamura Clinic
Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
Department of Internal Medicine, The Kitakami Saiseikai Hospital
Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital
Department of Respiratory Disease, Iwate Prefectural Central Hospital
Division of Respiratory Disease, Tohoku Welfare Pension Hospital
Department of Internal Medicine, Satoh Hospital
First Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital
Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital
Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital
Department of Internal Medicine, Doai Memorial Hospital
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and School of Hygiene Hospital
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Disease Center
Department of Internal Medicine, Chiba Municipal Kaihin Hospital
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University
Department of Internal Medicine, Kohseiren Central Hospital
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University
Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital
Department of Internal Medicine, Kaisei Hospital
Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
Division of Respiratory Disease, Faculty of Medicine, Kawasaki Medical School
Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
Department of Internal Medicine, Hamanomachi Hospital
Department of Internal Medicine, Sawara Hospital
Department of Internal Medicine, Chikuho-rosai Hospital
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University
Department of Internal Medicine, Kitakyushu Municipal Yahata Hospital
Department of Internal Medicine, Shimabara Onsen Hospital
Department of Internal Medicine, Sasebo Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Red Cross Nagasaki Atomic bomb Hospital
Department of Respiratory Diseases, Kawatana National Hospital
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus

またはペニシリン系抗生剤に対するアレルギー既往歴を有することが判明したもの、緑膿菌を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌が起炎菌であるもの、試験薬剤投与前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつあるものや経過不明のもの、およびフロセミドなどのループ利尿剤の併用を必要とするもの、妊婦および授乳中の患者および妊娠している可能性があるもの、現疾患に対し、CFDNまたはCCLが直前に投与されたもの、その他、主治医が不適当と認めたものは除外症例とした。

本試験の実施にあたっては、患者に試験の内容等を説明し、各施設の実情に合わせた方法で同意を得ることとした。また、20歳未満の患者では保護者の同意も得ることとした。

2. 投与薬剤および投与方法

試験薬剤ならびに1日投与量は下記のとおりとした。

試験薬剤：CFDN 100mg (力価) カプセル

1回1カプセル1日3回朝昼夕
(1日300mg)

対照薬剤：CCL 250mg (力価) カプセル

1回2カプセル1日3回朝昼夕
(1日1500mg)

上記両薬剤は、形状が異なるため、それぞれの薬剤と外観上識別不可能なプラセボカプセルを作成し、CFDN群はCFDN 100mgカプセル1カプセルおよびCCLプラセボカプセル2カプセル、CCL群はCCL 250mgカプセル2カプセルおよびCFDNプラセボカプセル1カプセルの計3カプセルを1包としたものを1回量としたダブルダミー法を採用した。なお本試験に使用したCFDNカプセルおよび同プラセボカプセルは藤沢薬品より、CCLカプセルおよび同プラセボカプセルは塩野義製薬より提供を受けた。両薬剤群ともに、1症例分の薬剤は14日分の126カプセルを1箱におさめた。薬剤はコントローラーが各組ごとにCFDN群とCCL群が同数になるように無作為に割り付け4症例分を1組とし、一連番号を付して、各施設に配布した。

コントローラーは、試験薬剤の含有量の正確性、両薬剤の外観上の識別不能性、無作為割付け、key codeの保管ならびに開封、小委員会判定の際の調査票のブラインド化、解析対象例の決定、key code開封後のデータの公平性の保証ならびに解析に当たった。

なお、薬剤割付け後にコントローラーが無作為に抽出した試験薬剤について、本試験前後に、含量試験を含む品質試験を京都薬科大学微生物学教室(西野武志教授)に依頼した。その結果、両薬剤とも規格に適合していることが確認された。

3. 投与期間

投与期間は原則として14日間とした。また試験薬剤を無効と判断し他剤に変更する場合は、投与開始後最低72時間(3日分投薬)を経過した後に行うこととした。なお、重篤な随伴症状が出現した場合、緑膿菌を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌が起炎菌であることが判明した場合、または症状の増悪により投与継続が出来ない場合、患者から中止の申し出があった場合および主治医が中止の必要性を認めた場合には、投与を中止することとした。

なお、試験期間中に来院しなくなった症例については、試験期間中の服薬状況、症状、安全性などに関する追跡調査を可能な限り実施することとした。

4. 併用薬剤

他の抗菌性薬剤の併用および副腎皮質ステロイドの新たな併用は禁止した。但し、副腎皮質ステロイドについては、本試験の投薬開始10日以上前より投与されており、しかも投与開始前10日以上にわたって副腎皮質ステロイド投与によると思われる症状の変化が認められず、かつ本試験終了時まで同量の副腎皮質ステロイドが継続して投与される場合はさしつかえないこととした。また、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤、消炎酵素剤、 γ -グロブリン製剤は原則として併用しないこととした。鎮咳・去痰剤、気管支拡張剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤、トローチ剤、補液、強心剤などの併用は認めた。

5. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 症状・所見の観察

原則として毎日観察することとし、少なくとも投与開始前、投与開始3日後、7日後および14日後(または投与終了、中止時)には必ず観察することとした。なお所定の日に観察不可能な場合は、その前日または翌日に行うこととした。また、何らかの理由で14日間未満で投与を中止した場合、あるいは他剤に変更した場合も可能な限り14日後まで観察を行うこととした。

なお、これらの症状・所見の判定基準は以下のとおりとした。

体温：実測値(1日4回測定)

解熱後は1日2回測定でもよいこととした。

咳嗽：+ (睡眠が障害される程度)、+、-の3段階
喀痰(量)：++(50ml/日以上)、+(10ml~49ml/日)、+(10ml/日未満)、-の4段階

喀痰(性状)：膿性(P)、粘膿性(PM)、粘性(M)の3段階

呼吸困難：+ (起坐呼吸の程度)、+、-の3段階

胸痛：+、-の2段階

胸部ラ音：+、+、-の3段階

脱水症状：+、-の2段階

チアノーゼ：＋，－の２段階

2) 細菌学的検査

投与開始前，投与7日後，14日後（または投与終了，中止時）に，各施設の方法により喀痰中の細菌の分離・同定・菌量測定を実施した。分離菌のうち起炎菌および交代菌と推定される菌株について，再同定とCFDNおよびCCLに対するMIC測定（日本化学療法学会標準法⁴⁾により10⁶CFU/mlで測定）を長崎大学医学部附属病院検査部細菌室（山口恵三講師）で集中的に実施した。

3) 臨床検査

白血球数，白血球分類，赤沈（1時間値），CRPは投与開始前，投与3日後，7日後，14日後に検査し，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数，GOT，GPT，Al-p，BUN，血清クレアチニン，尿検査（蛋白，糖，ウロビリノーゲン，沈渣）は投与開始前，投与7日後，14日後に，マイコプラズマ抗体，寒冷凝集反応は投与開始前，投与14日後に検査することとした。さらに動脈血ガス，プロトロンビン時間，クラミジアCF抗体，クームス反応，総ビリルビンは必要と認められる場合に実施することとした。なお，本試験開始後に異常値がみられ，これが投与前値よりも悪化の傾向にあると判定された場合には，直ちに再検を行い，原則として正常値あるいは投与前のレベルに回復するまで追跡調査することとした。

胸部レ線撮影は，投与開始前，投与3日後，7日後，14日後に実施することとした。

6. 効果の判定

1) 小委員会による判定

主治医より提出された調査票（薬剤番号，施設名，主治医名および主治医判定がコントローラーにより切り取られたもの）および胸部レ線フィルムをもとに，小委員会（構成員：大泉耕太郎，小林宏行，嶋田甚五郎，関根理，三木文雄，副島林造，松島敏春，原 耕平）は診断名，重症度，臨床効果，胸部レ線所見，細菌学的効果，安全性および有用性の各項目について判定を実施した。

(1) 胸部レ線所見の読影

全症例の主治医から提出されたすべての胸部レ線フィルムを1枚毎に陰影の広がり性状から，0点（正常）から10点（最重症）までの11段階に分けて評点した。

(2) 診断名

胸部レ線像およびその他の臨床症状，所見より肺炎と診断される症例を確定した。この際，マイコプラズマ抗体価がペア血清で4倍以上の上昇を認めるか，1回のみ検査している場合は，補体結合抗体価が64倍以上あるいは間接赤血球凝集反応が320倍以上を示す症例をマイコプラズマ肺炎（以下MP肺炎）とし，クラミジア抗体価

がペア血清で4倍以上の上昇を認めるか，補体結合反応で32倍以上を示した場合，クラミジア肺炎とした。また寒冷凝集反応が512倍以上でかつ明らかな起炎菌を分離しなかった場合は原発性異型肺炎（以下PAP）とした。なお，その解析にあつては，細菌性肺炎群での解析とは別にこのような肺炎群も含めた全症例での解析も行った。

(3) 重症度

投与開始前の病歴，臨床症状，胸部レ線所見および臨床検査成績などから，重症，中等症，軽症の3段階で判定した。

(4) 臨床効果

臨床症状，胸部レ線所見および臨床検査成績の推移をもとにして，著効，有効，やや有効，無効の4段階で判定した。

(5) 細菌学的効果

起炎性を確定した後，起炎菌の消失の有無，新たな菌の出現の有無により，消失，部分消失，減少，不変，菌交代の5段階で判定した。

(6) 安全性

副作用および臨床検査値の異常変動は，主治医が記載した内容をもとにして判定した。この際の重症度は，改善がなく，患者の予後に影響するような場合を重度，投与中止に至った場合を中等度，投与継続できた場合を軽度とした。

また，副作用および臨床検査値異常変動の重症度を勘案し，安全性を下記の4段階で判定した。

問題なし：副作用，臨床検査値異常変動なし

やや問題あり：副作用，臨床検査値異常変動が軽度

問題あり：副作用，臨床検査値異常変動が中等度

大いに問題あり：副作用，臨床検査値異常変動が重度

(7) 有用性

臨床効果と安全性を勘案し，Table 2の基準に従って，極めて有用，有用，やや有用，有用でないの4段階で判定した。

2) 主治医による判定

各主治医の臨床的判断により，感染症の重症度を重症，中等症，軽症の3段階，臨床効果を著効，有効，やや有効，無効の4段階，細菌学的効果を起炎菌の消長および喀痰（量・性状）の推移をもとに消失，部分消失，減少，不変，菌交代の5段階で，安全性を問題なし，やや問題あり，問題あり，大いに問題ありの4段階で判定した。また臨床効果，安全性などを勘案して，有用性を極めて有用，有用，やや有用，有用でないの4段階で判定した。

7. 解析対象例の決定

試験終了後key code 開封前に個々の症例について小委員会とコントローラーの間で協議し，解析対象例を決

Table 2. Criteria for usefulness evaluated by committee

Severity of side effects and abnormal laboratory findings	Clinical efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
None		≡	+	±	-	?
Mild		+	+	±	-	?
Moderate		±	±	-	-	-
Severe		-	-	-	-	-

≡ : very useful + : useful ± : slightly useful - : useless ? : undecided

定した。

8. Key code の開封

小委員会判定実施後、判定内容について各研究施設の試験担当医師の確認、了承の上、各症例のデータを固定し、コントローラーにより key code が開封された。

9. データの解析

解析計画については key code 開封前に小委員会とコントローラーの間で協議した。

解析項目は、各患者の臨床成績調査票の記載事項および小委員会による判定に基づいて、両試験薬剤群間における症例構成、患者の背景因子、臨床効果、症状・所見の改善度、起炎菌、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の変動、安全性、有用性などについて実施した。検定はデータの尺度、性質に応じて、分割表 χ^2 検定、Fisher の直接確率計算法、Wilcoxon の 2 標本検定 (Mann-Whitney の U 検定) を用いた。臨床効果、症状・所見および臨床検査成績の改善度、細菌学的効果、安全性、有用性それぞれの有効率、症状改善率、菌消失率、安全率および有用率は、「著効+有効」、「1 段階以上の改善」、「消失+菌交代」、「問題なし」および「極めて有用+有用」で区切って計算し両群間で比較した。なお、これらの率については両群間の差 (CFDN 群-CCL 群) の信頼区間を算出した。症状・所見および検査成績の残存率については生命表解析の手法である logrank 検定を用いた。検定は両側 5% 水準とし、推定は両側 95% 信頼区間を用いた。なお、1 群 5 例未満の項目では検定の実行および百分率の表示は省いた。

II. 試験成績

有効性および有用性判定については、試験薬剤の有効菌種を勘案して細菌性肺炎群の結果を主解析とし、さら

に細菌性肺炎以外のその他肺炎群 (MP 肺炎, クラミジア肺炎, PAP) を含めた全症例での解析も実施した。また副作用、臨床検査値の解析を含めた安全性判定については全症例を対象とした。

なお判定は主治医の他 8 名からなる小委員会でも統一判定を行い、これを本論文では主体に扱った。

1. 症例の内訳

総投与症例は 211 例で、CFDN 群 103 例、CCL 群 108 例であった (Table 3)。そのうち小委員会において解析対象としての適否を検討した結果、年齢違反 (80 歳以上) 3 例、重篤な基礎疾患を有するもの 1 例、抗菌剤を併用したものの 3 例、初診後来院しなかったもの 3 例、投与量不足 5 例、投薬違反 1 例、対象外疾患 15 例、感染症状不明確なもの 3 例、肺炎の陰影が不明確であったもの 7 例、直前投薬で症状が軽快したもの 1 例、ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌による肺炎 1 例、経過が不明であったもの 2 例の計 45 例 (CFDN 群 18 例、CCL 群 27 例) が不適対象として除外され、166 例 (細菌性肺炎群 141 例 (CFDN 群 72 例、CCL 群 69 例)、その他肺炎群 25 例 (CFDN 群 13 例、CCL 群 12 例) が臨床効果判定の解析対象となった。

副作用の検討は、年齢違反 3 例、重篤な基礎疾患 1 例、抗菌剤併用 3 例、初診後来院せず 1 例、投与量不足 4 例、投薬違反 1 例の計 13 例 (CFDN 群 1 例、CCL 群 12 例) が評価不適として除外され、198 例 (CFDN 群 102 例、CCL 群 96 例) が副作用解析の対象となった。

臨床検査値の検討は、副作用除外例 13 例にさらに初診後来院せず 2 例、投与量不足 1 例、臨床検査値の経過不明の 13 例を加えて計 29 例 (CFDN 群 9 例、CCL 群 20 例) が除外され、182 例 (CFDN 群 94 例、CCL 群 88 例) が臨床検査値異常変動の検討対象となった。

安全性の解析は、臨床検査値の解析除外例 29 例のうち

Table 3. Breakdown of total patients evaluated for efficacy or safety

		No. of patients evaluated for	Bacterial pneumonia	Mycoplasmal pneumonia, psittacosis, PAP	All patients	
Total no. of patients 211	CFDN	141	72	13	85	
	CCL		69	12	81	
	Clinical efficacy		25			
	Side effects				198	
	Laboratory tests				182	
Safety				183		
CFDN	135	68	13	11	81	
CCL			67	24	78	
Usefulness					159	

投与量不足であるが副作用が出現した1例を採用とし、計28例(CFDN群8例, CCL群20例)を除外し、183例(CFDN群95例, CCL群88例)が安全性の検討対象となった。

有用性の解析は、臨床効果採用例の中で臨床検査値の経過が不明であった9例(CFDN群6例, CCL群3例)を除外し、臨床効果除外例で副作用による中止の2例を加え、159例(CFDN群81例, CCL群78例)が解析対象となった。臨床効果の解析において除外された45例の除外理由については両群間に有意な偏りは認められなかった

(Table 4)。

2. 背景因子

臨床効果解析対象例166例(CFDN群85例, CCL群81例)の背景因子について両群間の比較を行った。

1) 肺炎の分布

小委員会により判定された診断名は、Table 5に示したように細菌性肺炎141例(CFDN群72例, CCL群69例), MP肺炎17例(CFDN群7例, CCL群10例), クラミジア肺炎1例(CFDN群), PAP 7例(CFDN群5例, CCL群2例)であり、その分布に両群間に有意差は認め

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation

	Clinical efficacy		Side effects		Laboratory tests		Safety		Usefulness		Statistical test	
	CFDN	CCL	CFDN	CCL	CFDN	CCL	CFDN	CCL	CFDN	CCL		
Age outside of limits		3		3		3		3		3	NS	
Severe underlying disease	1		1		1		1		1			
Concomitant use of antimicrobial agent		3		3		3		3		3		
No visit after initial treatment		1		1		1		1		1		
No visit after initial treatment (no side effect)		2				2		2		2		
Deficient dosage		4		4		4		4		4		
Deficient dosage (withdrawn because of side effects)	1				1							
Irregular administration		1		1		1		1		1		
Ineligible disease (total)	8	7							8	7		
Bronchiectasis	3								3			
PIE		1								1		
Middle lobe syndrome		1								1		
Pulmonary tuberculosis	1							1				
Lung abscess	1							1				
Pulmonary infarction		1								1		
Secondary infection of old pulmonary tuberculosis	2	1						2	1			
Infected pulmonary fibrosis		1								1		
Infected pulmonary cancer		1								1		
Airway infection	1	1						1	1			
Unclear symptoms and signs of infection	1	1						1	1			
Unclear symptoms and signs of infection, unsatisfactory laboratory tests	1				1		1		1			
Unclear shadow in chest X-ray findings	4	1						4	1			
Unclear shadow in chest X-ray findings unsatisfactory laboratory tests		2				2		2		2		
Cure by pretreatment with other antibiotics	1							1				
Ineligible causative organism (NF-GNR)		1								1		
Unclear clinical course	1											
Unclear clinical course, unsatisfactory laboratory tests		1				1		1		1		
Unsatisfactory laboratory tests					6	3	6	3	6	3		
Total	18	27	1	12	9	20	8	20	22	30		

PIE: pulmonary infiltration with eosinophilia

NF-GNR: glucose non-fermentative Gram-negative rods

NS: not significant

られなかった。

2) 性, 年齢など

対象患者の性別, 年齢別, 体重別, 入院・外来別, 治療開始病日の分布構成には, 両群間に有意差は認められ

Table 5. Classification by diagnosis of patients evaluated by committee

Diagnosis	Drug		
	CFDN	CCL	Total
Bacterial pneumonia	72	69	141
Mycoplasmal pneumonia	7	10	17
Psittacosis	1		1
Primary atypical pneumonia	5	2	7
Total	85	81	166
Statistical test	NS		

なかった (Table 6-1)。

3) 重症度, 基礎疾患, 投与前抗菌剤, 併用薬, 投与期間など

小委員会で判定された重症度および基礎疾患の有無, 投与前抗菌剤の有無, 併用薬の有無, 投与期間について両群間の分布に有意な偏りは認められなかった (Table 6-2)。

4) 症状・所見および臨床検査値

本試験開始前の体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰の性状, 呼吸困難, 胸痛, ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, 白血球数, 赤沈, CRP, 小委員会判定による胸部レ線点数, PaO₂, PaCO₂のいずれにおいても, 両群間の分布に有意差は認められなかった (Table 7)。

5) 起炎菌および薬剤感受性

解析対象とした166例中, 起炎菌が決定されたものは44例 (CFDN群16例, CCL群28例) で, さらに *Mycoplasma pneumoniae* が分離されたものが1例 (CFDN群) あっ

Table 6-1. Background of patients evaluated by committee

Drug		Bacterial pneumonia			All patients		
		CFDN	CCL	statistical test	CFDN	CCL	statistical test
Item	No. of patients	72	69		85	81	
Sex	male	32	36	NS	36	45	NS
	female	40	33		49	36	
Age (yrs)	16~19	2	1	NS	2	3	NS
	20~29	10	4		13	7	
	30~39	16	16		22	18	
	40~49	13	10		15	10	
	50~59	9	13		11	17	
	60~69	17	18		17	18	
	70~77	5	7		5	8	
Body weight (kg)	25~39	4	2	NS	4	2	NS
	40~49	19	18		26	20	
	50~59	25	24		27	28	
	60~74	21	16		25	22	
	unknown	3	9		3	9	
In-or Out-patients	in	32	32	NS	38	38	NS
	out	35	33		42	37	
	in → out	5	2		5	3	
	out → in		2			3	
Day from attack of disease to treatment	≤ 7	53	48	NS	61	57	NS
	8~14	13	14		15	17	
	≥ 15	6	7		9	7	

Table 6-2. Background of patients evaluated by committee

Item		Drug	Bacterial pneumonia			All patients		
			CFDN	CCL	statistical test	CFDN	CCL	statistical test
No. of patients			72	69		85	81	
Severity	by committee	mild moderate	46 26	38 31	NS	53 32	47 34	NS
	by doctors in charge	mild moderate severe	46 26	42 26 1	NS	51 34	47 33 1	NS
Underlying disease (by committee)		absent present	44 28	34 35	NS	53 32	45 36	NS
Pretreatment with antibiotics		absent present unknown	61 5 6	59 6 4	NS	72 5 8	67 7 7	NS
		penicillins	1			1		
		cephems	1	1		1	1	
		macrolides		1	—		1	—
		tetracyclines new quinolones	1 2			1 2		
Concomitant drug		absent present	64 8	62 7	NS	74 11	72 9	NS
		adrenocorticoids	2	1		2	1	
		analgesic and antiinflammatory drugs	5	2	—	7	3	—
		antiinflammatory enzyme preparations	3	4		4	5	
Duration of treatment (days)		14 8~13 ≤ 7	41 12 19	49 10 10	NS	44 14 27	53 11 17	NS

Table 7-1. Background (primary symptoms and laboratory parameters) of patients evaluated by committee

Item	Drug No. of patients	Bacterial pneumonia			All patients		
		CFDN	CCL	statistical test	CFDN	CCL	statistical test
		72	69		85	81	
BT(°C)	<37	9	13	NS	10	17	NS
	37~	27	19		35	22	
	38~	25	30		28	35	
	≥39	11	6		12	6	
	unknown		1			1	
Cough	-		1	NS		1	NS
	+	46	36		53	40	
	+	26	32		32	40	
Volume of sputum	-	5	6	NS	7	7	NS
	+	42	41		49	45	
	+	22	16		26	23	
	##	3	6		3	6	
Appearance of sputum	-	5	6	NS	7	7	NS
	M	9	9		11	10	
	PM	36	32		44	37	
	P	22	22		23	27	
Dyspnea	-	62	57	NS	72	68	NS
	+	8	11		11	12	
	+	2	1		2	1	
Chest pain	-	42	48	NS	51	54	NS
	+	30	20		34	26	
	unknown		1			1	
Rales	-	33	32	NS	38	37	NS
	+	31	33		39	39	
	+	8	4		8	5	
Dehydration	-	65	64	NS	78	76	NS
	+	7	3		7	3	
	unknown		2			2	
Cyanosis	-	70	67	NS	83	79	NS
	+	2			2		
	unknown		2			2	
WBC(/mm ³)	<8,000	18	15	NS	22	21	NS
	8,000~<12,000	29	25		36	30	
	12,000~<20,000	21	26		23	27	
	≥20,000	4	3		4	3	
ESR(mm/h)	≤19	6	7	NS	7	7	NS
	20~39	17	16		20	20	
	40~59	20	14		26	17	
	≥60	25	32		28	37	
	unknown	4			4		

Table 7-2. Background (primary symptoms and laboratory parameters) of patients evaluated by committee

Drug No. of patients		Bacterial pneumonia			All patients		
		CFDN	CCL	statistical test	CFDN	CCL	statistical test
Item		72	69		85	81	
CRP	—	3		NS	3		NS
	±, +	4	3		4	4	
	+ 2	14	13		14	15	
	+ 3	13	6		17	8	
	+ 4	9	12		13	14	
	+ 5	9	11		10	13	
	≥ + 6	20	24		24	26	
unknown				1			
Score of chest roentgenography (by committee)	1	1	1	NS	1	1	NS
	2	21	22		26	23	
	3	26	27		28	32	
	4	17	10		20	15	
	5	5	6		7	7	
	6	1	1		1	1	
	7	1	2		1	2	
unknown				1			
PaO ₂ (mmHg)	≥ 80	1	2	NS	2	3	NS
	~ 60	2	5		2	5	
	~ 40	3			3		
	unknown	66	62		78	73	
PaCO ₂ (mmHg)	< 49	6	6	NS	7	7	NS
	≥ 49		1			1	
	unknown	66	62		78	73	

た。起炎菌判明例のうち41例(CFDN群15例, CCL群26例)が単独菌感染で, 3例(CFDN群1例, CCL群2例)が複数菌感染であった。単独菌感染における起炎菌としては *S. pneumoniae* が最も多く18株検出され, 次いで *Haemophilus influenzae* が11株であった。起炎菌の分布に両群間に有意差は認められなかった(Table 8)。

これら起炎菌のうち薬剤感受性検査が実施されたものは25株(CFDN群8株, CCL群17株)で, 接種菌量 10^8 CFU/mlにおける両薬剤に対する感受性分布を Fig. 2 に示したが, その感受性分布に両薬剤投与群間での偏りは認められなかった。

3. 臨床効果

1) 小委員会判定

小委員会で判定された細菌性肺炎群の臨床効果を Table 9 に示した。CFDN群では72例中, 著効1例, 有

効63例, やや有効4例, 無効4例で有効率は88.9%, CCL群では69例中, 著効2例, 有効60例, やや有効4例, 無効3例で有効率は89.9%であり, 両群間に有意な差は認められなかった。有効率の差の95%信頼区間は-12.6~10.6%であった。なお全症例では, CFDN群では85例中, 著効1例, 有効69例, やや有効7例, 無効8例で有効率は82.4%, CCL群では81例中, 著効2例, 有効65例, やや有効7例, 無効7例で有効率は82.7%で, 両群間に有意差は認められなかった。有効率の差の95%信頼区間は-13.1~12.4%であった。

(1) 重症度別臨床効果

重症と判定された症例は両薬剤群ともになく, 軽症, 中等症のみであった。Table 10 に示したように, 細菌性肺炎では軽症例ではCFDN群46例中有効43例, やや有効2例, 無効1例で, 有効率は93.5%, CCL群38例では著

Table 8. Distribution of causative organisms

		CFDN	CCL	Statistical test
Single infection	Gram-positive pathogen			NS
	<i>S. aureus</i>	1	1	
	<i>S. pyogenes</i>		1	
	<i>S. pneumoniae</i>	7	11	
	Gram-negative pathogen			
<i>B. catarrhalis</i>		4		
<i>K. pneumoniae</i>	2	1		
<i>P. mirabilis</i>		2		
<i>H. influenzae</i>	5	6		
sub-total		15	26	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1		
	<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>		1	
	<i>H. influenzae</i> + <i>B. catarrhalis</i>		1	
	sub-total	1	2	
Total		16	28	
<i>M. pneumoniae</i>		1		

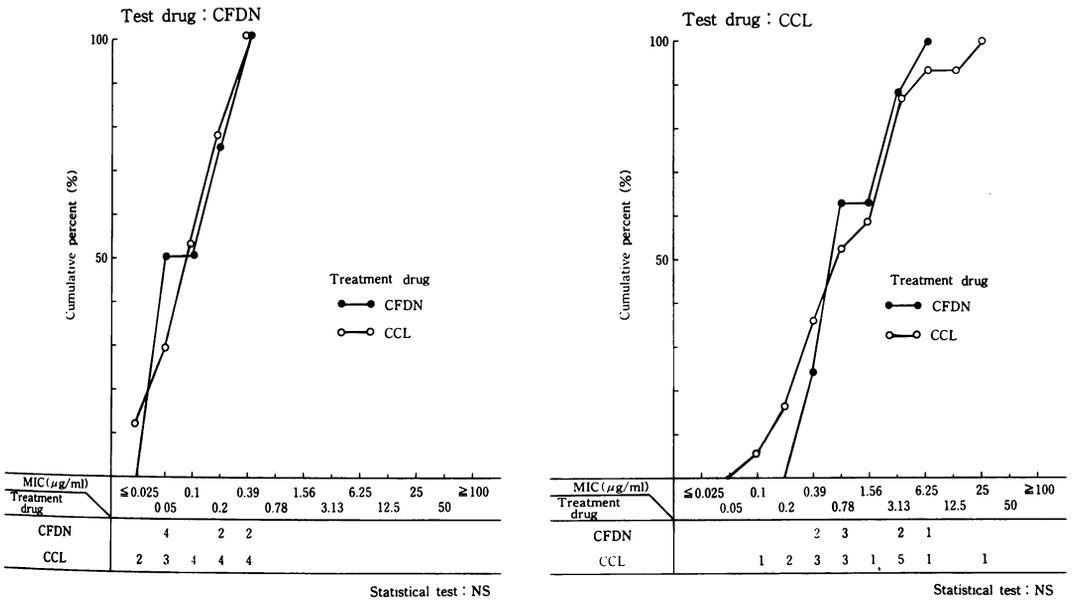


Fig. 2. MIC distribution of causative organism (inoculum size : 10⁶ cells/ml).

効1例, 有効34例, やや有効2例, 無効1例で有効率は92.1%であった。中等症ではCFDN群26例中著効1例, 有効20例, やや有効2例, 無効3例で有効率は80.8%, CCL群31例では著効1例, 有効26例, やや有効2例, 無効2例で, 有効率は87.1%であり, いずれの重症度においても両群間に有意差は認められなかった。

(2) 基礎疾患の有無別臨床効果

基礎疾患の有無別の細菌性肺炎群の臨床効果をTable 11に示した。

基礎疾患が無い症例では, CFDN群44例中, 著効1例, 有効39例, やや有効2例, 無効2例で, その有効率は90.9%, CCL群34例では有効33例, やや有効1例で有効率は97.1%, 基礎疾患が有る症例では, CFDN群28例中有効24例, やや有効2例, 無効2例で有効率は85.7%,

Table 9. Clinical efficacy by diagnosis evaluated by committee

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate*		Statistical test
			excellent	good	fair	poor	%	95%CI	
Bacterial pneumonia	CFDN	72	1	63	4	4	88.9	-12.6	NS
	CCL	69	2	60	4	3	89.9	~10.6	
All patients	CFDN	85	1	69	7	8	82.4	-13.1	NS
	CCL	81	2	65	7	7	82.7	~12.4	

CI : confidence interval of difference

* excellent+good/total

Table 10. Clinical efficacy by severity evaluated by committee

Diagnosis	Severity	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate*		Statistical test
				excellent	good	fair	poor	%	95%CI	
Bacterial pneumonia	mild	CFDN	46	0	43	2	1	93.5	-12.2	NS
		CCL	38	1	34	2	1	92.1	~14.9	
	moderate	CFDN	26	1	20	2	3	80.8	-29.1	NS
		CCL	31	1	26	2	2	87.1	~16.4	

CI : confidence interval of difference

* excellent+good/total

Table 11. Clinical efficacy by underlying disease evaluated by committee

Diagnosis	Underlying disease	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate*		Statistical test
				excellent	good	fair	poor	%	95%CI	
Bacterial pneumonia	absent	CFDN	44	1	39	2	2	90.9	-19.0	NS
		CCL	34	0	33	1	0	97.1	~6.7	
	present	CFDN	28	0	24	2	2	85.7	-18.4	NS
		CCL	35	2	27	3	3	82.9	~24.1	

CI : confidence interval of difference

* excellent+good/total

CCL 群35例では著効2例, 有効27例, やや有効3例, 無効3例で有効率は82.9%であり, 基礎疾患の有無にかかわらず, 両群間に有意差は認められなかった。

(3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が明らかな44例(CFDN群16例, CCL群28例)について, 起炎菌の菌種別にみた臨床効果を Table 12 に示した。CFDN群16例では, 有効13例, やや有効2例, 無効1例で, 有効率は81.3%, CCL群28例では著効1例, 有効24例, やや有効2例, 無効1例で, 有効率は89.3%であった。このうち単独菌感染例では, CFDN群15例で有効率は80.0%, CCL群26例では有効率92.3%で

あった。

2) 主治医判定

主治医により判定された臨床効果を Table 13 に示した。細菌性肺炎では CFDN群72例中著効21例, 有効40例, やや有効7例, 無効4例, CCL群69例中著効12例, 有効48例, やや有効6例, 無効2例, 判定不能1例で, 有効率は CFDN群84.7%, CCL群88.2%であり, 両群の間に有意の差はみられなかった。これらの成績は小委員会判定の結果とほぼ同等であった。

4. 症状・検査所見および胸部レ線所見の改善度
両薬剤投与群の臨床症状, 臨床検査所見および胸部レ

Table 12. Clinical efficacy by causative organisms evaluated by committee

Causative organisms		Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate*		Statistical test		
				excellent	good	fair	poor	%	95%CI			
Single infection	G	<i>S. aureus</i>	CFDN	1	0	1	0	0		—	—	
			CCL	1	0	1	0	0		—	—	
		P	<i>S. pyogenes</i>	CFDN	0						—	—
				CCL	1	0	1	0	0		—	—
	C	<i>S. pneumoniae</i>	CFDN	7	0	5	1	1	71.4	-68.7	NS	
			CCL	11	1	9	1	0	90.9	~29.7		
	sub-total		CFDN	8	0	6	1	1	75.0	-60.7	NS	
			CCL	13	1	11	1	0	92.3	~26.1		
	G	<i>B. catarrhalis</i>	CFDN	0						—	—	
			CCL	4	0	4	0	0		—	—	
		<i>K. pneumoniae</i>	CFDN	2	0	1	1	0		—	—	
			CCL	1	0	1	0	0		—	—	
		N	<i>P. mirabilis</i>	CFDN	0						—	—
				CCL	2	0	1	1	0		—	—
	B	<i>H. influenzae</i>	CFDN	5	0	5	0	0	100	-18.3	NS	
CCL			6	0	6	0	0	100	~18.3			
sub-total		CFDN	7	0	6	1	0	85.7	-47.3	NS		
		CCL	13	0	12	1	0	92.3	~34.1			
Single infection total			CFDN	15	0	12	2	1	80.0	-40.3	NS	
			CCL	26	1	23	2	0	92.3	~15.6		
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	CFDN	1	0	1	0	0		—	—		
		CCL	0						—	—		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CFDN	0						—	—		
		CCL	1	0	0	0	1		—	—		
<i>B. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	CFDN	0						—	—			
	CCL	1	0	1	0	0		—	—			
Polymicrobial infection total			CFDN	1	0	1	0	0		—	—	
			CCL	2	0	1	0	1		—	—	
Total			CFDN	16	0	13	2	1	81.3	-35.2	NS	
			CCL	28	1	24	2	1	89.3	~19.2		

CI : confidence interval of difference

GPC : Gram-positive cocci

GNB : Gram-negative bacilli

* excellent + good / total

Table 13. Clinical efficacy by diagnosis evaluated by doctors in charge

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate*		Statistical test
			excellent	good	fair	poor	unknown	%	95%CI	
Bacterial pneumonia	CFDN	72	21	40	7	4	0	84.7	-16.2	NS
	CCL	69	12	48	6	2	1	88.2	~9.2	
All patients	CFDN	85	22	46	7	9	1	81.0	-14.5	NS
	CCL	81	12	53	7	7	2	82.3	~11.8	

CI : confidence interval of difference

* excellent + good/total

線所見の改善度は投与開始 3, 7, 14日後に比較検討した。

その結果、すべての項目における改善度分布、改善率で両群間に有意差は認められなかった。

なお、症状・所見および検査成績のうち最高体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、白血球数、赤沈、CRP、胸部レ線所見の症状残存率をlog-rank 検定により検討したが、細菌性肺炎においては Fig. 3 に示すとおり、いずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。

5. 細菌学的効果

各症例毎の細菌学的効果を検討し、その結果を Table 14 に示した。CFDN群15例では、消失11例、菌交代2例、不変2例で消失率86.7%、CCL群27例では消失23例、菌交代1例、不変3例で消失率88.9%であり、両群間に有意差は認められなかった。複数菌感染2例を含む42例での起炎菌別細菌学的効果においては、Table 15 に示すとおり、CFDN群16株では消失14株、不変2株で消失率87.5%、CCL群28株では消失25株、不変3株で消失率89.3%で両群間に有意差は認められなかった。比較的株数が多かった *S. pneumoniae* 18株 (CFDN群7株、CCL群11株) の消失率は、CFDN群で100%、CCL群で81.8%、*H. influenzae* 12株 (CFDN群5株、CCL群7株) の消失率はCFDN群で60.0%、CCL群で85.7%であった。

6. 異常反応(副作用)、臨床検査値異常および安全性

1) 異常反応(副作用)

検討対象症例198例中、小委員会により副作用と判定された症例は、CFDN群102例中5例(4.9%)、CCL群96例中3例(3.1%)であり、発現率に有意差は認められなかった(Table 16)。副作用の内容は、CFDN群で発疹1例、軀幹皮膚炎2例、胃不快感1例、下痢1例で、CCL群では両手掌膿疱1例、下痢1例、下痢・腹痛1例で、両薬剤群ともに、予後に影響するような重篤な副作用はみら

れなかった。

2) 臨床検査値異常変動

検討対象症例182例のうち、小委員会により臨床検査値異常変動と判定された症例は、CFDN群94例中19例(20.2%)、CCL群88例中26例(29.5%)であり、両群間に有意差は認められなかった(Table 17)。その内訳は、CFDN群23件、CCL群36件で、両薬剤群ともにトランスアミナーゼの上昇が主であり、次いで好酸球増多であった(Table 18)。

3) 安全性判定

安全性判定の成績を Table 19 に示した。CFDN群95例中、問題なし72例、やや問題あり20例、問題あり3例で、安全率は75.8%、CCL群88例中、問題なし59例、やや問題あり29例で、安全率は67.0%で、両群間に有意差は認められなかった。安全率の差の95%信頼区間は-5.4~22.9%であった。

7. 有用性判定

1) 小委員会判定

小委員会により、Table 2 の基準に基づいて判定された有用性を Table 20 に示した。

細菌性肺炎群では、CFDN群68例中、極めて有用1例、有用56例、やや有用5例、有用でない6例、CCL群67例中、極めて有用1例、有用59例、やや有用4例、有用でない3例で、有用率(有用以上)はCFDN群で83.8%、CCL群で89.6%であり、両群間に有意差を認めなかった。有用率の差の95%信頼区間は-18.6~7.2%であった。全症例でも、これら有用率に有意の差は認められなかった。

2) 主治医判定

主治医により判定された有用性を Table 21 に示した。細菌性肺炎群および全症例でのいずれにおいても、小委員会判定と同様両群間に有意差は認められなかった。

III. 総括および考按

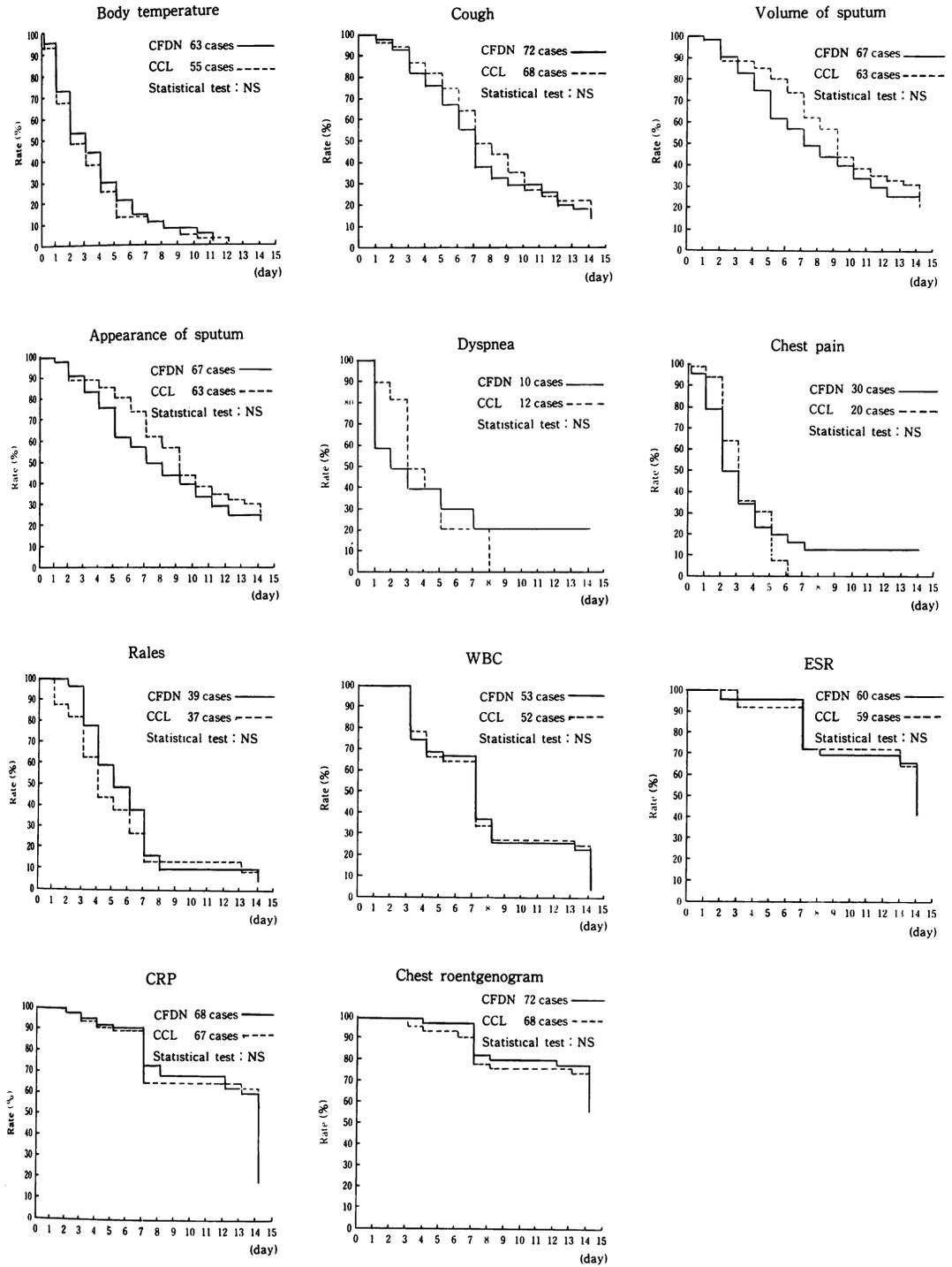


Fig. 3. Rate of clinical symptoms and laboratory efficacy parameters remaining after treatment (bacterial pneumonia).

Table 14. Bacteriological effect evaluated by committee

Drug	No. of patients	Bacteriological effect					Eradicated rate*		Statistical test
		eradicated	replaced	partially eradicated	decreased	unchanged	%	95%CI	
CFDN	15	11	2	0	0	2	86.7	-28.3	NS
CCL	27	23	1	0	0	3	88.9	~23.9	

CI : confidence interval of difference

* eradicated + replaced/total

Table 15. Bacteriological effect by causative organisms evaluated by committee

Causative organisms	Drug	No. of strains	Bacteriological effect			Eradicated rate*		Statistical test	
			eradicated	decreased	unchanged	%	95%CI		
G	<i>S. aureus</i>	CFDN	2	2	0	0		-	-
	CCL	1	1	0	0				
P	<i>S. pyogenes</i>	CFDN	0					-	-
	CCL	1	1	0	0				
C	<i>S. pneumoniae</i>	CFDN	7	7	0	0	100	-16.3	NS
	CCL	11	9	0	2	81.8	~52.7		
	sub-total	CFDN	9	9	0	0	100	-13.6	NS
	CCL	13	11	0	2	84.6	~44.4		
G	<i>B. catarrhalis</i>	CFDN	0					-	-
	CCL	5	5	0	0	100			
G	<i>K. pneumoniae</i>	CFDN	2	2	0	0		-	-
	CCL	1	1	0	0				
N	<i>P. mirabilis</i>	CFDN	0					-	-
	CCL	2	2	0	0				
B	<i>H. influenzae</i>	CFDN	5	3	0	2	60.0	-93.0	NS
	CCL	7	6	0	1	85.7	~41.6		
	sub-total	CFDN	7	5	0	2	71.4	-68.2	NS
	CCL	15	14	0	1	93.3	~24.3		
Total	CFDN	16	14	0	2	87.5	-26.5	NS	
	CCL	28	25	0	3	89.3	~23.0		

CI : confidence interval of difference

* eradicated/total

GPC : Gram-positive cocci

GNB : Gram-negative bacilli

Table 16. Side effects

	CFDN		CCL	
No. of patients evaluated for side effects	102		96	
No. of patients with side effects	5 (4.9%)		3 (3.1%)	
Statistical test	NS			
Study treatment	continued	withdrawn	continued	withdrawn
	2	3	3	0
Eruption	1			
Dermatitis of trunk		2		
Pustules on palms of both hands			1	
Stomach discomfort	1			
Diarrhea		1	1	
Diarrhea · abdominal pain			1	

Table 17. Abnormal laboratory findings

	CFDN	CCL	Statistical test
No. of patients analyzed for laboratory findings	94	88	
No. of patients with abnormal laboratory findings	19 (20.2%)	26 (29.5%)	NS
WBC ↓		1	—
Eos. ↑	4	7	
GOT ↑ · GPT ↑	3	9	
GOT ↑	1		
GPT ↑ · Al-p ↑		1	
GPT ↑ · urinary casts	1		
GPT ↑	9	6	
Al-p ↑	1		
T-Bil. ↑		1	
Urinary protein		1	

近年の経口用セフェム系抗生剤の開発にはめざましいものがあり、従来より市販されていた cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX) などに加え、最近では cefixime (CFIX) や ceftam pivoxil (CFTM-PI) などの抗菌スペクトルが極めて広く、かつ β -lactamase に安定な薬剤が市販されている。呼吸器感染症では、経口抗生剤の適応と考えられる急性気道感染症などではグラム陽性菌が関与することが多いことから⁹⁾、慢性気道感染症で主体を占める *H.influenzae* や *P.*

aeruginosa などのグラム陰性桿菌と同時にグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を併せ持つ経口剤が極めて有用であると考えられる。

CFDNは藤沢薬品研究所で開発された新しい経口用セフェム系抗生剤で、各種 β -lactamase に安定で、CFIX などと同様グラム陰性菌に対する優れた抗菌力に加え、さらに *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *E.faecalis* などのグラム陽性菌にも良好な抗菌力を示すことが知られ、さらに methicillin-resis-

Table 18. Abnormal findings in laboratory tests

Abnormal findings	CFDN		CCL		Statistical test
	no. of patients evaluated	no. of patients with abnormal findings	no. of patients evaluated	no. of patients with abnormal findings	
WBC ↓	94	0	87	1 (1.1%)	NS
Eos. ↑	92	4 (4.3%)	86	7 (8.1%)	NS
GOT ↑	87	4 (4.6%)	83	9 (10.8%)	NS
GPT ↑	88	13 (14.8%)	84	16 (19.0%)	NS
Al-p ↑	84	1 (1.2%)	80	1 (1.2%)	NS
T-Bil. ↑	52	0	45	1 (2.2%)	NS
Urinary protein	75	0	71	1 (1.4%)	NS
Urinary casts	67	1 (1.5%)	58	0	NS

Table 19. Safety evaluated by committee

Drug	No. of patients	Safety				Safety rate*		Statistical test
		no problem	slightly significant	moderately significant	severely significant	%	95%CI	
CFDN	95	72	20	3	0	75.8	- 5.4	NS
CCL	88	59	29	0	0	67.0	~22.9	

CI : confidence interval of difference

* no problem/total

Table 20. Usefulness by diagnosis evaluated by committee

Diagnosis	Drug	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate*		Statistical test
			very useful	useful	slightly useful	useless	%	95%CI	
Bacterial pneumonia	CFDN	68	1	56	5	6	83.8	-18.6	NS
	CCL	67	1	59	4	3	89.6	~ 7.2	
All patients	CFDN	81	1	62	8	10	77.8	-18.0	NS
	CCL	78	1	63	7	7	82.1	~ 9.4	

CI : confidence interval of difference

* very useful+useful/total

Table 21. Usefulness by diagnosis evaluated by doctors in charge

Diagnosis	Drug	No. of patients	Usefulness					Usefulness rate*		Statistical test
			very useful	useful	slightly useful	useless	unknown	%	95%CI	
Bacterial pneumonia	CFDN	68	18	38	7	4	1	83.6	-17.7	NS
	CCL	67	10	48	6	2	1	87.9	~ 9.1	
All patients	CFDN	81	19	44	7	9	2	79.7	-15.6	NS
	CCL	78	10	52	7	7	2	81.6	~11.9	

CI : confidence interval of difference

* very useful+useful/total

tant *S. aureus* に対しても中等度の抗菌力を示すことが報告されている^{1,2)}。

現在までに検討された新薬シンポジウムの段階での1,431例の解析対象例における成績では、その有効率は81.8%で、安全性についてもほぼ満足すべき成績が得られている。内科領域における呼吸器感染症全体の有効率は76.6%、中でも肺炎は81.4%と高い有効率が報告され、また細菌学的効果(消失率)はグラム陽性菌で91.8%、グラム陰性菌で60.6%で、さらに *S. aureus* に対しては91.3%の消失率を示した²⁾。

一方、本剤の臨床用量をより客観的に検討する目的で、細菌性肺炎を対象に本剤1日300mg(1回100mg 1日3回)と1日600mg(1回200mg 1日3回)の2用量間で二重盲検比較試験(臨床用量検討試験)を実施した³⁾。その結果、細菌性肺炎での有効率は、1日300mg投与で93.1%、1日600mg投与で82.4%、安全率はそれぞれ76.9%と76.2%、細菌性肺炎の有効率は89.7%と79.4%であった。有効率および有用率において1日300mgが1日600mgより率で上まわる結果であったが有意差はなく、臨床的には1日300mgで期待できる有効性は達せられていると考えられた。

今回は、本剤の有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、全国29基幹施設およびその協力施設において二重盲検群間比較試験を実施した。経口抗生剤の対象となるような一次性の肺炎ではグラム陽性菌が関与することが多い⁴⁾ことから、グラム陽性菌に対する強い抗菌力を有するという本剤の特徴を明確にする上でも軽症の細菌性肺炎を対象に選んだ。また本剤の用量は、臨床用量検討試験の結果を踏まえ、1回100mg 1日3回の投与とした³⁾。対照には、同じく経口用セフェム剤のうち肺炎に汎用されているCCL⁶⁻⁸⁾の、1回500mg 1日3回の投与とした。

なお、80歳以上の症例および肺癌・肺結核を有する患者は除外することとした。

本試験における総投与例数は211例であったが、小委員会においてこれらのうち薬効評価上、不適切な症例として45例が除外され、166例がその評価の対象となった。一般にβ-ラクタム剤はマイコプラズマ肺炎やクラミジア肺炎などには無効であることから、細菌性肺炎を主にして解析を行った。

対象とした患者の背景因子を両群間で比較したが、有意差はなく、両群ほぼ対等な集団と考えられた。

対象とした細菌性肺炎に対する小委員会での臨床効果は、CFDN群88.9%、CCL群89.9%の有効率で、両群の間に有意差はみられなかった。また、主治医判定においても、CFDN群84.7%、CCL群88.2%で、両群間に有意差はみられなかった。

CFDNの一般臨床試験での肺炎に対する1日300mg投与時の有効率は81.0%²⁾、臨床用量検討試験時の1日300mg投与群の有効率は93.1%³⁾であり、今回の成績も本試験と同様に対象患者を限定した臨床用量検討試験に近い結果が得られた。一方、CCLは今回の成績はcefepime proxetil (CPDX-PR) および cefotiam hexetil (CTM-HE) との比較試験成績^{7,8)}の際の有効率82.1%および87.3%より高い有効率を示した。しかし、この有効率のちがいは、本来難治症例が多いとされる80歳以上の症例⁹⁾を今回の解析対象から除外したことにも起因しているとも思われた。

細菌性肺炎では起炎菌の確定が困難なことが多く、今回の試験でも起炎菌が判明したものは141例中44例(31.2%)であった。起炎菌判明例においては臨床効果はCFDN群81.3%、CCL群89.3%と有意差なく、細菌学的効果もCFDN群86.7%、CCL群88.9%と有意差を認めなかった。

症状、検査所見および胸部レ線所見の改善度分布、改善率さらに症状残存率において、両群間に有意差は全く認められなかった。

副作用は、CFDN群102例中、発疹1例、軀幹皮膚炎2例、胃不快感1例、下痢1例の計5例(4.9%)にみられ、CCL群では、96例中、両手掌膿疱1例、下痢1例、下痢・腹痛1例の計3例(3.1%)に認められた。いずれも重篤なものはなく、投与中または中止後に消失した。

臨床検査値異常変動の発現はCFDN群94例中19例(20.2%)、CCL群88例中26例(29.5%)にみられ、多くは好酸球の上昇、トランスアミナーゼの上昇であったが、その程度はすべて軽度であった。

臨床効果と安全性を勘案して判定された有用性では、細菌性肺炎群において、CFDN群83.8%、CCL群89.6%で、両群の間に有意差はみられなかった。また、主治医判定においても、ほとんど同等の結果であった。

以上、細菌性肺炎に対しCFDN 1回100mg 1日3回の投与は、CCL 1回500mg 1日3回の投与と比較して、同等の高い有効性と安全性を示す成績が得られた。従って、CFDNはCCLより低用量で、肺炎に対して優れた有用性が期待できる薬剤であると考えられた。

文 献

1) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H,

TAKAYA T, KUWAHARA S: *In vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. *J Antibiotics* 41: 1873~1887, 1988

- 2) 第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK482, 高知, 1988
- 3) 原 耕平, 他 (15施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する Cefdinir の臨床用量検討試験成績. *Chemotherapy* 37 (S-2): 612~633, 1989
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29:76~79, 1981
- 5) 原 耕平, 重野芳輝: 呼吸器感染症, 上田 泰・清水喜八郎編, 化学療法ハンドブック, pp.241~249, 永井書店, 大阪, 1986
- 6) 大泉耕太郎, 他 (47施設): 細菌性肺炎に対する S6472, Cefaclor と Amoxicillin の二重盲検法による臨床評価の比較. *Jap J Antibiotics* 39: 853~886, 1986
- 7) 柴 孝也, 他 (45施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する CS807 と Cefaclor の薬効比較試験成績. *感染症学雑誌* 62: 973~1001, 1988
- 8) 斉藤 厚, 他 (59施設および関連施設): Cefotiam hexetil の細菌性肺炎に対する臨床評価—Cefaclor を対照薬とした二重盲検比較試験—. *Chemotherapy* 37: 59~83, 1989
- 9) 上田 泰, 松本文夫, 平林哲朗: 年令の推移からみたわが国感染症患者の変遷. *日本医事新報* No.3215 (昭60.12.7日): 22~26

DOUBLE-BLIND COMPARATIVE STUDY ON CEFDINIR
AND CEFACLOR IN BACTERIAL PNEUMONIA

KOHEI HARA, MASAKI HIROTA, SHIGERU KOHNO, YASUMASA DOU TSU,

KAZUO SASAYAMA, AKIRA YASUOKA, HIROSHI YAMADA,

SHIGEFUMI MAESAKI, SADAHIRO ASAI,

MITSUO KAKU, HIDEO MASHIMOTO, TOSHIAKI HAYASHI,

KIYOYASU FUKUSHIMA, NAOFUMI SUYAMA and OSAMU SAKITO

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,

Nagasaki University and Related Hospitals,

7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

YOSHIKAZU KAWAKAMI, ETSURO YAMAGUCHI, NOZOMU OKAZAKI,

HIROSHI YAMAMOTO and IKUHIRO TSUNETA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo,

and Related Hospitals

AKIRA SAITO, MASUMI TOMIZAWA and ICHIRO NAKAYAMA

College of Medical Technology, Hokkaido University, Sapporo, and Related Hospitals

KAZUO TAKEBE, TOYOKAZU TAMURA and KEN-ICHI IMAMURA

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University, Hirosaki, and Related Hospitals

MASAO TAMURA, KAZUKI KONISHI, TAKASHI MOHRI, KAZUO OBARA,

YOSHIAKI MORI, TAKASHI ITO and HITOSHI KOBAYASHI

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Morioka, and Related Hospitals

TSUKASA YOSHIDA, KEN-ICHI TAKEUCHI, TOSHIHARU ITO and HIROMI KANAYAMA

Department of Respiratory Disease, Iwate Prefectural Central Hospital, Morioka

KIYOSHI KONNO, KOTARO OIZUMI, AKIRA WATANABE, SEIICHI AONUMA,

YUSHI NAKAI, JUN-ICHI SAITO, KAZUO SATO,

TSUNEO SAYAMA, TOHRU KANAYA and KOHSAKU NAGAI

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,

Tohoku University, Sendai, and Related Hospitals

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital, Iwaki

MASATAKA KATSU and KOHICHIRO ASANO

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital, Tsuchiura

JUNZABURO KABE and KOHICHIRO KUDO

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital, Tokyo

KIHACHIRO SHIMIZU and JUN-ICHI KATAHIRA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

OSAMU SAKAI, JINGORO SHIMADA, KOHYA SHIBA and ATSUSHI SAITO

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
The Jikei University, Tokyo, and Related Hospital

KAORU SHIMADA, KAZUFUTO FUKAYA, YASUYUKI SANO and YASUFUMI MIYAMOTO

Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science,
University of Tokyo, Tokyo, and Related Hospitals

HIROYUKI KOBAYASHI, HIROSHI OSHITANI and HIROAKI TAKEDA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University, Tokyo

FUMIO MATSUMOTO, IWAO SAKURAI and TOSHIO HOJO

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and School of Hygiene Hospital, Yokohama

SHOICHIRO IRIMAJIRI and MITSUO OBANA

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki

SHIGEKI ODAGIRI, KANEO SUZUKI, KOU MUROHASHI,

TERUAKI YOSHIOKA, IZUMI KOYAMA and TAKASHI OGURA

Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Disease Center, Yokohama

NORIO KIKUCHI and TATSUO KAWASHIMA

Department of Internal Medicine, Chiba Municipal Kaihin Hospital, Chiba

OSAMU SEKINE and NOBUKI AOKI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital, Niigata

MASAOKI ARAKAWA, KOICHI WADA, MASANAGA TAKATO and SHIGEYUKI HOSHINO

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University, Niigata and Related Hospital

TOSHIHIKO TAKEUCHI, MASAHITO KATO, YOSHIMITSU HAYASHI, HIDEKAZU HANAKI, GO ITO and SAKAE KAN

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University, Nagoya, and Related Hospitals

FUMIO MIKI

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital, Osaka

NOBUHIRO NARITA, MASAYOSHI SAWAKI and KEIICHI MIKASA

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Kashihara

RINZO SOEJIMA, JIRO OKIMOTO, YOSHIHISA NAKAGAWA and KUNINORI TSUKIYAMA

Division of Respiratory Disease, Faculty of Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki

TOSHIHARU MATSUSHIMA and MASAYOSHI KAWANISHI

Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital, Okayama

YOSHIRO SAWAE, KENJI KOHNO, ATSUSHI TAKITA, TAKATOSHI YAMANE and MICHIO FUKUMA

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, and Related Hospitals

KEIZO MATSUMOTO, HIROFUMI TANAKA and TSUYOSHI NAGATAKE

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,
Nagasaki University, Nagasaki, and Related Hospital

MASARU NASU, TOHRU YAMAZAKI, JUN GOTO, HIDEAKI SHIGENO and TAKAYOSHI TASHIRO

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita, Oita

ATSUSHI SAITO and YUEI IRABU

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa

AKIRA SAKUMA

Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo

KEIZO YAMAGUCHI, KAZUYUKI SUGAHARA, JUNICHI MATSUDA, CHIKAKO MOCHIDA,

CHIEKO HAYASHI and YUJI MIGITA

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital, Nagasaki

We evaluated the efficacy, safety, and usefulness of cefdinir (CFDN), a new oral cephem, in bacterial pneumonia by the multicenter double-blind comparative method using cefaclor (CCL) as a control drug.

The dosage was 100 mg of CFDN t.i.d. and 500 mg of CCL t.i.d. for 14 days in principle.

1. The clinical efficacy rate judged by committee was 88.9% for CFDN and 89.9% for CCL. There was no significant difference between the two drugs.

2. In the evaluation of bacteriological effect, the eradication rate was 86.7% and 88.9% in patients given CFDN and CCL respectively. There was no significant difference between the two drugs.

3. There were no significant differences between the two drugs in the improvement rate of clinical symptoms and laboratory parameters.

4. The incidence of side effects was 4.9% in the CFDN group and 3.1% in the CCL group. The incidence of abnormal findings was 20.2% in the CFDN group and 29.5% in the CCL group. There were no significant differences between the two drugs in incidence of side effects or abnormal laboratory findings.

5. The usefulness rate was 83.8% for CFDN and 89.6% for CCL. There was no significant difference between the two drugs.

The clinical efficacy, safety, and usefulness of CFDN 100mg t.i.d. were as high as those of CCL 500mg t.i.d. It is concluded that CFDN is an oral antibiotic which is clinically useful in the treatment of bacterial pneumonia.